Untersuchungen über die lokale Neomycinkonzentration nach Applikation in subkutane Herzschrittmachertaschen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Nariman Makkinejad

Saarbrücken
1972

Aus der Abteilung für klinisch-experimentelle Chirurgie
der Universität des Saarlandes
(Direktor: Prof. Dr. G. Harbauer)

Untersuchungen über die lokale Neomycinkonzentration nach Applikation in subkutane Herzschrittmachertaschen

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
1972

vorgelegt von

Nariman Makkinejad
geb. am 3o. 6. 1943 in Teheran

Dekan: Prof. Dr. H. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr. G. Harbauer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die

Die mündliche Prüfung wurde am 7. Nov. 1972 abgelegt.

1. Einleitung.

In der Kardiologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik wurden von Mai 1964 bis Dezember 1969 etwa 4oo Herzschrittmacher subkutan praefascial über dem M. pectoralis major oder in der Oberbauchregion implantiert. Das lokale Infektionsrisiko nach Einlagerung eines Fremdkörpers von rd. 3x5x5 cm ist in dem mäßig durchbluteten Fettgewebe relativ hoch. CHARDAC u.a. (1964), LAGERGREN und JOHANSSON (1963), LAGERGREN u.a. (1966), REGENSBURGER (197o), SCHAUDIG (197o), SELING und SYKOSCH (197o) berichten über Infektionshäufigkeiten zwischen 1,6 und 8 %.

In der hypothetischen Annahme, daß eine Durchmischung des Wundsekrets mit breit wirksamen antibiotischen Substanzen und deren Diffusion in das angrenzende Gewebe eine sinnvolle Prophylaxe gegen lokale Infektionen darstellen könnte, gaben wir in die Schrittmachertasche vor Operationsende regelmäßig etwa 2 g eines Neomycin-Bacitracingemisches auf Pudergrundlage (Nebacetin R-Puder-steril, Byk-Gulden, Konstanz). 1 g Puder enthält 5 mg Neomycinsulfat (entsprechend 3,3 mg Neomycinbase) und 25o E Bacitracin. Für 3 - 4 Tage wurde das Wundsekret über eine Vakuumzieldrainage nach REDON abgesaugt. Die Infektionsquote lag mit 3 Fällen bei mehr als 4oo Eingriffen unter 1 % und ist vergleichsweise niedrig. Es liegt nahe, diese günstigen Ergebnisse in kausalen Zusammenhang mit der lokalen antibiotischen Prophylaxe und mit der Sekretdrainage zu bringen.

Der Wert prophylaktischer Antibiotikagaben wird jedoch

oft zu optimistisch beurteilt. Wohl berichten HOFMANN (1959) und LÜDEKE (1961) über gute Erfahrungen mit lokaler Chemoprophylaxe in der Abdominalchirurgie, LAHNINGER und SALEM (1964) über solche in der Knochen-, sowie HAAS (1960) und NEIS (1963) in der kosmetischen Chirurgie. HEGEMANN (1963) findet die Prognose von Infektionen anatomisch praeformierter Hohlräume, abgekapselter Abszesse oder Fremdkörperinfektionen nach lokalen Antibiotikagaben eindeutig verbessert; doch warnt er davor, auf den massiven Einsatz solcher Mittel zu vertrauen und elementare Regeln der chirurgischen Asepsis ausser acht zu lassen. Unkritische regelmäßige Gaben von Antibiotika führen zur Heranbildung resistenter Keime, und die gedankenlos eingesetzten Medikamente erweisen sich dann gerade dort als unwirksam, wo man dringend auf sie angewiesen wäre. WALTER (1963) sieht bei der "Routineprophylaxe" die Gefahr der Verschleierung postoperativer Komplikationen und die Möglichkeit toxischer und allergischer Reaktionen. Nach PULASKI (1961) steht fest, daß keine parenterale oder lokale antibiotische Prophylaxe eine Operationswunde vor Infektionen schützen kann. Wo Chemoprophylaxe an Stelle sorgfältiger chirurgischer Technik trete, nähmen die Wundinfektionen eindeutig zu. Auch bei einwandfreiem chirurgischem Vorgehen ist nach BRÜHL und SIMONIS (1971) der Wert postoperativer lokaler Antibiotikaapplikation noch nicht sicher erwiesen. FISHER (1968) fand in einem klinischen Vergleich bei lokaler Behandlung von Brandwunden mit Bacitracin, Neomycin und Polymyxin zwar eine gegenüber den Kontrollen signifikant geringere Häufigkeit von Staphylokokkenbesied-

lung, doch keinen Unterschied in der Häufigkeit manifester eitriger Infektionen.

Nach TAYLOR (1960) gibt es nur einige Indikationen, welche den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika grundsätzlich rechtfertigen. Dazu zählen die Implantation von Kunststoffprothesen und die Behandlung vermehrt infektionsgefährdeter Wunden. Doch kann eine Chemoprophylaxe auch nach Meinung dieses Autors chirurgische Sorgfalt niemals ersetzen.

Bei der Schrittmacherimplantation muß nun während der Röntgendurchleuchtung wiederholt in der Dunkelheit im Operationsfeld manipuliert werden; dabei wird der Tisch mit dem Patienten bewegt, die Röhre des Bildverstärkers ist bis auf wenige Zentimeter über die sterile Abdeckung gesenkt. So ist bei aller Sorgfalt die Asepsis der Operation gefährdet.

Nach unserem Dafürhalten sind bei der Schrittmacherimplantation die beiden oben genannten TAYLOR'schen Indikationen für eine Chemoprophylaxe gegeben: Einpflanzung eines Fremdkörpers und vermehrte Gefährdung der chirurgischen Asepsis.

Die Frage, ob unsere lokalen Antibiotikagaben wirklich zur o.a. Erniedrigung der Infektionsquote ursächlich beigetragen haben, wird letztlich nur durch einen statistischen Vergleich geklärt werden können, zu dem die Patienten abwechselnd mit und ohne antibiotische Maßnahmen operiert werden. Für den Fall, daß auch in der unbehandelten Gruppe Infek-

tionen selten bleiben, werden große Zahlen von Einzelfällen ausgewertet werden müssen, wodurch die Untersuchung zeitlich sehr ausgedehnt werden wird. Es schien uns daher sinnvoll, vor Beginn einer so langwierigen statistischen Untersuchung zu klären, ob durch lokale Chemoprophylaxe überhaupt ein ausreichender antibiotischer Wirkspiegel am Schrittmacherimplantationsort erreicht wird.

2. Fragestellung.

Wir wollten Auskunft darüber erhalten, ob und gegebenenfalls wie lange antibakteriell wirksame Konzentrationen des verwendeten Wirkstoffs nach lokaler Applikation in subkutane Herzschrittmachertaschen vorhanden waren. Als Indikator der Wirkstoffkonzentration am Implantationsort bot sich die Konzentration im kontinuierlich abgesaugten Wundsekret an. Dabei gingen wir von der Annahme aus, daß der Wirkstoff in der gesamten Wundhöhle, also auch im Sekret einigermaßen gleichmäßig verteilt ist.
Der am breitesten antibakteriell wirksame Bestandteil des verwendeten Präparats ist Neomycin. Die nachfolgenden Untersuchungen galten also der Frage:

"Welche Neomycinkonzentrationen liegen in den ersten Tagen nach lokaler Applikation von Nebacetinpuder im Wundsekret subkutaner Herzschrittmachertaschen vor?"

3. Methodik.

3.1. Krankengut: Die Untersuchungen wurden vorgenommen an 2o Patienten im Alter von 57 - 8o Jahren (12 Männer, 8 Frauen). In 13 Fällen wurde erstmalig ein Schrittmacher rechts epipectoral eingepflanzt; zweimal wurde dabei gleichzeitig

ein altes Aggregat aus der rechten oder linken Oberbauchregion entfernt und die leere Tasche drainiert.
Bei 2 Patienten wurde der Schrittmacher in der ursprünglichen Tasche rechts epipectoral ausgewechselt.
In 5 Fällen wurde das Aggregat in der rechten Oberbauchregion ausgetauscht.
Bei 2 (der oben erwähnten 13) Patienten mit erstmaliger Implantation rechts epipectoral war nach einigen Tagen eine Wiedereröffnung der Tasche zur Lagekorrektur der dislocierten intracardialen Elektrode notwendig.
So konnten insgesamt 24 Sekretsammelperioden aus 22 Schrittmachertaschen an 2o Patienten ausgewertet werden.

15 mal wurde bei Operationsende Nebacetinpuder in die Schrittmachertasche eingefüllt. 9 mal wurde zur Kontrolle keine Chemoprophylaxe durchgeführt.
Bei 9 der 15 Fälle mit Nebacetinpuderapplikation und bei 5 der 9 Kontrollfälle wurde Ampicillin in einer Dosierung von 4 x 1 g/die intravenös für 3 Tage gegeben, da diese Patienten unter Stauungsbronchitiden litten. Die 5 Fälle, in denen ausschließlich Ampicillin intravenös gegeben wurde, sollen darüber informieren, ob durch diese Maßnahme ein falsch positives Ergebnis der Neomycinkonzentrationsbestimmung vorgetäuscht werden konnte.

3.2. Probengewinnung: Über die Vakuumzieldrainage nach REDON wurde das Wundsekret aus der Schrittmachertasche in eine sterile Flasche gesogen. Die Flaschen wurden je nach Sekretanfall in unterschiedlichen Zeitintervallen gewechselt, das Sekret wurde in sterile Zentrifugengläser umgefüllt, zentrifugiert, dekantiert und der Überstand zur weiteren Verarbeitung bei -14°C aufbewahrt.

3.3. Orientierende Abschätzung der Neomycinkonzentration im Wundsekret (Phase I der Bestimmung): Bei der hier angewandten biologischen Methode wurde Klebsiella pneumoniae (Stamm PC I/6o2) als Testbakterium verwendet. In dieser ersten Phase des Verfahrens wurde die minimale Hemmkonzentration des Bakterienwachstums in einer Verdünnungsreihe bekannter Neomycinkonzentrationen mit der minimalen Hemmkonzentration in einer Sekretverdünnungsreihe verglichen. Da der Verdünnungsfaktor der Sekretproben bekannt war, konnte auf die Neomycinkonzentration im unverdünnten Sekret geschlossen werden.

Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen:
Zur Dauerkultur wurde ein Schrägagar folgender Zusammensetzung

Bacto - Beef - Extrakt		1,5 g
Bacto - Yeast - Extrakt		3,o g
Bacto - Peptone		6,o g
Agar		15,o g
Aqua dest.	ad	1ooo,o ml

mit Klebsiella pneumoniae PC I/6o2 beimpft und 18 Stunden lang bei 37°C bebrütet. Die so gewonnene Kultur war im Kühlschrank bei +4°C mehrere Wochen haltbar. Vor dem Versuch wurde eine Kolonie auf frischen Agar überimpft und abermals 18 Stunden bei 37°C bebrütet. Dann wurde die Kultur mit sterilem aqua dest. abgeschwemmt. Die Bakterien-

dichte in der Aufschwemmung wurde durch weitere Verdünnung mit aqua dest. im Colorimeter Elko III (Zeiss Ikon) unter Verwendung des Filters S 75 und einer Küvette mit o,5 cm Schichtdicke auf eine Extinktion von o,1 eingestellt (aqua dest. als Leerwert).

Für die zu vergleichenden Sekret- und Kontrollverdünnungsreihen diente als Verdünnungsmittel und gleichzeitig als Bakteriennährlösung eine Nährbouillon nach USP XVI:

Bacto - Peptone		5,oo g
Bacto - Yeast - Extrakt		1,5o g
Bacto - Beef - Extrakt		1,5o g
Kochsalz		3,5o g
Traubenzucker		1,oo g
Di - Kaliumphosphat		3,68 g
Kaliumdihydrogenphosphat		1,32 g
Aqua dest.	ad	1ooo,oo ml

Diese Bouillon wurde filtriert, im Autoklaven bei 12o°C sterilisiert und ihr pH-Wert mit konzentrierter Natronlauge bzw. Salzsäure auf 7,o eingestellt. Auf je 1oo ml der Nährbouillon wurden o,1 ml Wasserblaulösung gegeben. (Bei Erwärmung dieser Mischung verblasst der Blauton durch Oxydation. Sein Wiederauftreten nach Bakterienbeimpfung und Bebrütung weist auf Säurebildung durch Bakterienstoffwechselvorgänge hin und dient als Indikator für das Bakterienwachstum.) Je 1oo ml dieser Mischung wurden mit 1 ml der oben beschriebenen Bakterienaufschwemmung beimpft.

3.3.1. Herstellung einer Kontrollverdünnungsreihe mit bekannten Neomycinkonzentrationen: Eine Dosis Neomycinsulfat, entsprechend 1oo ooo µg Neomycinbase, wurde in 1oo ml sterilem Sörensenpuffer mit einem pH von 8,o gelöst. Zusammensetzung des Puffers:

Di - Kaliumphosphat		16,73o g
Kaliumdihydrogenphosphat		o,523 g
Aqua dest.	ad	1ooo,ooo ml

In ein steriles, verschließbares Reagenzglas wurden 9 ml beimpfte Nährbouillon und 1 ml der eben beschriebenen gepufferten Neomycinlösung pipettiert. In 9 weitere Röhrchen wurden je 2 ml beimpfter Bouillon eingebracht. Aus dem ersten Röhrchen wurden 2 ml - entsprechend 2oo µg Neomycinbase - in das zweite Röhrchen überpipettiert, so daß hier eine Neomycinbasenkonzentration von 5o µg/ml vorlag. Durch weiteres Überpipettieren von je 2 ml von Röhrchen zu Röhrchen ergab sich eine geometrische Verdünnungsreihe mit folgenden Konzentrationen:

1	2	3	4	5	6	7
1oo,o	5o,o	25,o	12,5	6,25	3,125	1,563

8	9	1o	
o,781	o,391	o,195	µg Neomycinbase/ml

3.3.2. Herstellung einer Wundsekretverdünnungsreihe: In 1o Röhrchen wurde je 1 ml beimpfter Nährbouillon pipettiert. Der Inhalt des ersten Röhrchens wurde mit 1 ml des Se-

kretes vermischt, und je 1 ml wurde von Röhrchen zu Röhrchen weiterpipettiert. So entstand eine Verdünnungsreihe A mit 1/2, 1/4, 1/8,... - 1/1o24 der ursprünglichen Sekretkonzentration.

Für eine Verdünnungsreihe B wurden in ein Röhrchen 2 ml beimpfter Nährbouillon und 1 ml Wundsekret eingebracht, in 9 weitere Röhrchen je 1 ml beimpfter Bouillon. Durch Überpipettieren ergab sich eine Reihe mit 1/3, 1/6, 1/12, ... - 1/1536 der ursprünglichen Wundsekretkonzentration.

Die Reihe B wurde in die Reihe A interpoliert, so daß 2o Verdünnungsstufen der ursprünglichen Sekretkonzentration vorlagen:

1/2, 1/3, 1/4, 1/6, 1/8,... - 1/1o24, 1/1536.

In der Praxis wurden meist mehrere solcher Sekretverdünnungsreihen mit einer Kontrollreihe gleichzeitig angesetzt und verglichen.

3.3.3. Auswertung: Kontroll- und Sekretverdünnungsreihen wurden gleichzeitig 18 Stunden lang im Wasserbad bei 37°C bebrütet. Unmittelbar danach wurden Trübung und Färbung der Röhrchen mit bloßem Auge verglichen. In Röhrchen, in denen eine antibakteriell wirksame Neomycinkonzentration vorlag, war es nicht zu Bakterienwachstum gekommen; der Röhrcheninhalt war klar und hell. Der Inhalt von Röhrchen mit zu geringer Neomycinkonzentration war durch Bakterienwachstum getrübt und infolge des Zusatzes von Wasserblau durch Bakterienstoffwechselprodukte, insbesondere Säuren, bläulich verfärbt.

Die orientierende Abschätzung der Neomycinkonzentration im unverdünnten Wundsekret soll an einem Beispiel erläutert werden:
Das letzte ungetrübte, ungefärbte Röhrchen der Kontrollreihe enthielt 3,125 µg Neomycinbase/ml, das erste getrübte gefärbte 1,563 µg/ml.
Das Sekret im letzten ungetrübten ungefärbten Röhrchen der Sekretreihe war auf 1/32 seiner ursprünglichen Konzentration verdünnt, das im ersten getrübten gefärbten Röhrchen auf 1/48. Der Übergang von Bakterienhemmung zu Bakterienwachstum lag demnach bei einer Sekretverdünnung zwischen 1/32 und 1/48.
Durch Multiplikation der höchsten möglichen Hemmkonzentration aus der Kontrollreihe mit der größten möglichen wachstumshemmenden Verdünnung erhielten wir die obere Grenze des Neomycinbasenkonzentrationsbereichs im unverdünnten Sekret. Die Multiplikation der niedrigsten möglichen Hemmkonzentration mit dem kleinsten möglichen Verdünnungsfaktor ergab die untere Grenze dieses Bereichs.

3,125 x 48 = 15o
1,563 x 32 = 5o

Die Neomycinbasenkonzentration im unverdünnten Sekret lag demnach zwischen 5o und 15o µg/ml.

3.4. Endgültige Bestimmung der Neomycinkonzentration im Wundse-

kret (Phase II des Bestimmungsverfahrens): Es wurde eine Verdünnungsreihe mit bekannten Neomycinbasenkonzentrationen in bakterienbeimpfter Nährbouillon hergestellt, die von der minimalen Hemmkonzentration ausgehend, weiter in den subminimalen Bereich hineinführte. Beimpfte Sekretproben, die soweit verdünnt waren, daß, nach der Schätzung aus der ersten Phase, Neomycinkonzentrationen dicht unterhalb der minimalen Hemmkonzentration zu erwarten waren, wurden gleichzeitig mit der Neomycinverdünnungsreihe bebrütet. Die Flüßigkeit jedes Röhrchens wurde umso stärker getrübt, je weniger Neomycin darin enthalten und umso intensiver das Bakterienwachstum war. Turbidimetrische Messungen der Trübungen der Neomycinverdünnungsreihe ergaben für jede Neomycinbasenkonzentration einen bestimmten Trübungsgrad bzw. Transmissionswert. Durch Auftragen der bekannten Neomycinbasenkonzentrationen gegen die zugehörigen Transmissionswerte erhielten wir eine Eichkurve. In diese Eichkurve gingen wir mit dem Trübungsgrad einer Sekretprobe ein und lasen die zugehörige Neomycinkonzentration ab. Durch Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor der Sekretprobe erhielten wir die Neomycinbasenkonzentration im unverdünnten Sekret (s. Abb. 1, S. 1o).

Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen:

3.4.1. Herstellung der Eichreihe: Schrägagarkulturen von Klebsiella pneumoniae PC I/6o2 wurden 18 Stunden lang bei 37°C bebrütet, mit sterilem aqua dest. abgeschwemmt und im Colorimeter Elko III unter Verwendung des Filters S 53 und einer Küvette mit o,5 cm Schichtdicke durch weitere Verdünnung mit aqua dest. auf eine Lichtdurchlässigkeit von 65 % eingestellt (aqua dest. als Leerwert). Zu je 1oo ml der auf S. 6 (3.3.) angegebenen Nährbouillon wurden je 9 ml dieser Bakterienaufschwemmung gegeben. Von der auf S. 6 (3.3.1.) angegebenen Neomycinstammlösung mit 1ooo µg Neomycinbase/ml wurden in 1oo ml-Messkolben je 1,o - 1,4 - 1,8 - 2,2 - 2,6 - 3,o - 3,4 und 3,8 ml einpipettiert und mit dem auf S. 6 (3.3.1.) beschriebenen Puffer auf 1oo ml aufgefüllt. So erhielten wir Standardlösungen mit 1o, 14, 18, 22, 26, 3o, 34 und 38 µg Neomycinbase/ml. Von jeder dieser Standardlösungen wurden in jeweils 4 Röhrchen je 1 ml einpipettiert. Je 3 Röhrchen wurden mit 9 ml beimpfter, eines mit unbeimpfter Nährbouillon aufgefüllt. So erhielten wir jeweils 3 Röhrchen mit den endgültigen Eichlösungen von 1,o - 1,4 - ... - 3,8 µg Neomycinbase/ml in beimpfter Bouillon und dazu je 1 Röhrchen mit bakterienfreier Neomycin-haltiger Nährlösung als Leerwert.
Eine Weiterführung der Eichreihe über 3,8 µg Neomycinbase/ml hinaus war nicht sinnvoll, da das Bakterienwachstum durch so hohe Neomycinkonzentrationen praktisch völlig unterdrückt wurde.

1 Röhrchen mit 1 ml Puffer und 9 ml beimpfter Nährbouillon ohne Neomycinzusatz wurde zur Kontrolle ungehemmten Bakterienwachstums vorbereitet.

3.4.2. Verdünnung des Wundsekrets: Von dem zu prüfenden Wundsekret war nach der Phase I des Bestimmungsverfahrens

(3.3.) ein Bereich bekannt, in dem die tatsächliche Neomycinbasenkonzentration zu erwarten war. In unserem Beispiel (3.3.3., S. 7) lag dieser Bereich zwischen 50 und 150 µg Neomycinbase/ml. Durch Verdünnung mit einem Faktor, der zahlenmäßig der unteren Grenzkonzentration entsprach, erhielten wir eine Sekretprobe, in der eine Neomycinbasenkonzentration zwischen 1 und 3 µg/ml zu erwarten war.

Für unser Beispiel: Eine Verdünnung des Sekrets um den Faktor 50 ergibt bei einer tatsächlichen Ausgangskonzentration von 50 µg Neomycinbase/ml einen Gehalt von 1 µg/ml;
bei einer Ausgangskonzentration von 100 µg/ml einen Gehalt von 2 µg/ml;
bei einer Ausgangskonzentration von 150 µg/ml einen Gehalt von 3 µg/ml.

In der Praxis wurde das Sekret mit dem auf S. 6 (3.3.1.) beschriebenen Puffer so weit verdünnt, daß eine zehnfach höhere Konzentration vorlag als endgültig erwünscht war.

In unserem Beispiel wurde also 1 ml Sekret mit 4 ml Puffer vermischt.

In 3 Röhrchen wurden dann je 1 ml dieser Mischung mit 9 ml beimpfter Nährbouillon aufgefüllt. In einem weiteren Röhrchen wurde 1 ml des vorverdünnten Sekrets mit 9 ml unbeimpfter Bouillon als Leerwert für die turbidimetrische Messung vorbereitet.

3.4.3. Auswertung: Die Eichreihe mit bekannten Neomycinkonzentrationen, die 3 Röhrchen mit verdünntem Sekret in beimpfter Nährbouillon, die Leerwertröhrchen der Eichreihe mit Neomycin-haltiger unbeimpfter Nährbouillon, das Leerwertröhrchen mit pufferverdünntem Sekret in unbeimpfter Bouillon und das Röhrchen mit gepufferter beimpfter Nährbouillon ohne Neomycinzusatz zur Kontrolle ungehemmten Bakterienwachstums wurden gleichzeitig im Wasserbad bei 37°C 4 - 8 Stunden lang bebrütet, bis in der Eichreihe mit fallender Neomycinkonzentration eine kontinuierliche Trübungszunahme zu erkennen war.

Sofort nach der Entnahme aus dem Wasserbad wurde der Inhalt jedes Röhrchens mit einem Tropfen 37 %iger Formaldehydlösung versetzt, um das Bakterienwachstum schlagartig zu unterbrechen.

Die Transmissionen der Eichreihe mit bekannten Neomycinbasenkonzentrationen wurden im Colorimeter Elko III bei 0,5 cm Küvettenschichtdicke unter Verwendung des Filters S 53 gegen die zugehörigen Röhrchen mit gleicher Neomycinbasenkonzentration in gepufferter unbeimpfter Bouillon als Leerwert gemessen. Da für jede Konzentration 3 Röhrchen ausgewertet wurden, erhielten wir für jede Konzentrationsstufe drei nahe zusammenliegende Transmissionswerte. Daraus wurde das arithmetische Mittel gebildet und auf semilogarithmischem Papier aufgetragen. An der

logarithmisch geteilten Abszisse waren die Konzentrationen in µg/ml, an der linear geteilten Ordinate die Transmissionen in % angegeben. Durch Verbindung der aufgetragenen Punkte ergab sich eine Eichkurve, die in ihrem mittleren Teil nahezu gerade verlief.

Nun wurden die mitbebrüteten Sekretproben in gleicher Weise gegen das Gemisch aus Sekret, Puffer und unbeimpftem Bouillon gemessen. Aus den Transmissionswerten der 3 gleichartig angesetzten Röhrchen wurde das arithmetische Mittel gebildet und in die Eichkurve eingezeichnet. Die zugehörige Neomycinbasenkonzentration wurde auf der Abszisse abgelesen und mit dem Sekretverdünnungsfaktor multipliziert. Auf diese Weise erhielten wir die Neomycinbasenkonzentration im unverdünnten Sekret (Abb. 1).

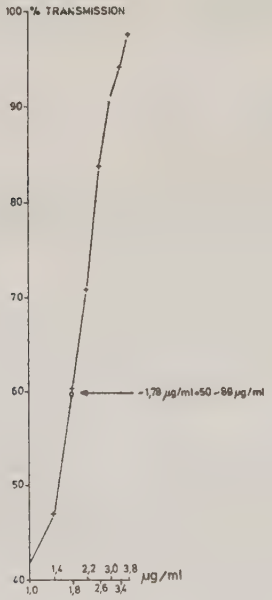

Abb. 1: Eichkurve (+–+) zur Bestimmung niedriger Neomycinbasenkonzentrationen mittels des turbidimetrischen Verfahrens; der Transmissionswert einer Sekretprobe ist als Beispiel in die Eichkurve eingetragen (o).

Für unser Beispiel: Für die 3 Sekretröhrchen wurden Transmissionen von 59,5%, 6o,2% und 59,9% abgelesen. Wird der Mittelwert von 59,9% in die Eichkurve der Abb. 1 eingezeichnet, ergibt sich ein Neomycinbasengehalt von rd. 1,78 µg/ml. Da das Sekret 5o-fach verdünnt war, lag die ursprüngliche Neomycinbasenkonzentration 5o-mal höher, also bei 89 µg/ml.

3.5. Grundlagen der beschriebenen Methode zur Bestimmung kleiner Neomycinmengen: Das unter 3.3. - 3.4. beschriebene zweiphasige biologische Verfahren zur Bestimmung niedriger Neomycinkonzentrationen wird in der Mikrobiologischen Abteilung der Firma Byk-Gulden, Konstanz angewandt. Es entspricht den Vorschriften der "Compilation of regulations for tests and methods of assay and certification of antibiotic-containing drugs" des US-Department of Health, Education and Welfare, Food and Drug Administration und der USP XVI. Publikationen über das Verfahren liegen vor bei REISS und HEIN (1959), HEIN (1960) und HEIN (1970).

Während der Einarbeitungszeit in den Laboratorien der Fa. Byk-Gulden hatten wir bei 5 Gelegenheiten je eine eingewogene uns unbekannte Neomycinkonzentration zu bestimmen. Die äussersten Abweichungen vom wahren Wert betrugen -8 % und +2 %.

4. Ergebnisse.

Die nachstehende Tabelle gibt Auskunft über Alter und Geschlecht der Patienten, über die Lage des Operationsfeldes, die Art der antibiotischen Prophylaxe und über den Zeitpunkt der Abnahme nach Operationsende.

Als Ergebnis der Phase I des Bestimmungsverfahrens zur Abschätzung der Neomycinkonzentration (3.3., S. 5 - 7) sind eingetragen: die Neomycinbasenkonzentration im letzten Röhrchen der Kontrollverdünnungsreihe ohne Bakterienwachstum und die Neomycinbasenkonzentration im ersten Röhrchen mit Bakterienwachstum; der Verdünnungsgrad des letzten Sekretröhrchens ohne Bakterienwachstum und der Verdünnungsgrad des ersten Röhrchens mit Bakterienwachstum; in der vorletzten Spalte ist der daraus geschätzte Neomycinbasenkonzentrationsbereich aufgeführt (s. 3.3.3., S. 7). Die letzte Spalte der Tabelle enthält die in der zweiten Phase des Verfahrens endgültig bestimmten Neomycinbasenkonzentrationen im Wundsekret (3.4., S. 7 - 10).

TABELLE I

Pat	Alt	Geschl	Lage d Tasche	Antibiot Prophylaxe	Abnahme x Std n d Op-Ende	Neomycin-Kontrolle Klar	Trub	Sexret-Verdünnung Klar	Trub	Neomycinbasenkonzentration I Phase	II Phase
WA	68	♀	re. Schulter	Nebacetin	1 1/2	1,563 µg	0,781 µg	1 : 256	1 : 384	200 - 600 µg	267 µg
"	"	"	"	"	4	" "	" "	1 : 32	1 : 48	25 - 75 "	33 "
"	"	"	"	"	17	" "	" "	1 : 3	1 : 4	2,34 - 6,25 "	3,96 "
"	"	"	"	"	28	" "	" "	1 : 3	1 : 4	2,34 - 6,25 "	2,38 "
"	"	"	"	"	40	" "	" "	1 : 2	1 : 3	1,56 - 4,69 "	2,15 "
"	"	"	"	"	64	" "	" "	1 : 2	1 : 3	1,56 - 4,69 "	2,07 "
"	"	"	"	"	88	" "	" "	1 . 2	1 3	1,56 - 4,69 "	1,95 "
BK	59	♀	re Bauch	Nebacetin+Binotal	3	" "	" "	1 192	1 258	150 - 400 "	192 "
"	"	"	"	"	10 1/2	" "	" "	1 : 3	1 : 4	2,34 - 6,25 "	4,65 "
"	"	"	"	"	24	" "	" "	1 : 2	1 : 3	1,56 - 4,69 "	2,18 "
"	"	"	"	"	58	" "	" "	1 2	1 : 3	1,56 - 4,69 "	1,92 "
FP	66	♂	re Bauch	Nebacetin	4	" "	" "	1 512	1 : 268	400 -1200 "	412 "
"	"	"	"	"	8	3,125 "	1,563 "	1 . 16	1 : 32	25 - 100 "	28 "
"	"	"	"	"	31	" "	" "	1 : 2	1 : 3	3,13 - 9,38 "	3,45 "
"	"	"	"	"	61	" "	" "	—	1 2	0 - 6,25 "	0 "
JA	80	♀	re Schulter	Nebacetin	4	" "	" "	1 192	1 256	300 - 800 "	354 "
"	"	"	"	"	24	" "	" "	1 2	1 3	3,13 - 9,38 "	5,10 "
"	"	"	"	"	48	" "	" "	1 2	1 3	3,13 - 9,38 "	3,32 "
HR	70	♂	re. Schulter	Nebacetin	6	1,563 "	0,781 "	1 128	1 132	100 - 300 "	37 "
"	"	"	"	"	11	" "	" "	1 2	1 3	1,56 - 4,69 "	1,95 "
"	"	"	"	"	23	" "	" "	—	1 2	0 - 3,13 "	0 "
"	"	"	re Bauch	Nebacetin	6	3,125 "	1,563 "	1 256	1 384	400 -1200 "	492 "
"	"	"	"	"	11	" "	" "	1 32	1 48	50 - 150 "	70 "
"	"	"	"	"	23	" "	" "	—	1 2	0 - 6,25 "	2,80 "
"	"	"	"	"	32	" "	" "	—	1 2	0 - 6,25 "	0 "
TE	58	♂	re Schulter	Nebacetin	8	1,563 "	0,781 "	1 256	1 384	200 - 600 "	303 "
"	"	"	"	"	24	3,125 "	1,563 "	1 : 2	1 . 3	3,13 - 9,30 "	4,82 "
"	"	"	"	"	46	1,563 "	0,781 "	1 : 2	1 : 3	1,56 - 4,69 "	2,31
Mal	67	♀	re Bauch	Nebacetin+Binotal	8	1,563 "	0,781 "	1 128	1 192	100 - 300 "	197 "
"	"	"	"	"	28	" "	" "	1 2	1 : 3	1,56 - 4,69 "	2,94 "
"	"	"	"	"	53	3,125 "	1,563 "	—	1 . 2	0 - 6,25 "	2,68 "
"	"	"	"	"	73	" "	" "	—	1 . 2	0 - 6,25 "	2,56 "
HM	57	♀	re. Schulter	Nebacetin+Binotal	9 1/2	" "	" "	1 . 48	1 64	75 -200 "	84,60 "
"	"	"	"	"	23	" "	" "	1 . 2	1 . 3	3,13 - 9,38 "	4,78 "
"	"	"	"	"	34	" "	" "	—	1 : 2	0 - 6,25 "	3,12 "
"	"	"	"	"	46	" "	" "	—	1 2	0 - 6,25 "	2,84 "
BJ	66	♂	re Schulter	Nebacetin+Binotal	10 1/2	" "	" "	1 . 128	1 192	200 - 600 "	241 "
"	"	"	"	"	24	" "	" "	1 : 3	1 : 4	4,69 - 12,50 "	5,75 "
"	"	"	"	"	36	" "	" "	1 . 2	1 3	3,13 - 9,38 "	4,70 "
"	"	"	"	"	59	" "	" "	1 . 2	1 . 3	3,13 - 9,38 "	4,46 "

Tabelle (Teil I): Persönliche Daten, Operationssitus, antibiotische Prophylaxe und Neomycinbasenkonzentrationen im Wundsekret zu verschiedenen Zeitpunkten nach Einbringen von Nebacetinpuder in die Schrittmachertasche.

TABELLE I Fortsetzung

Pat.	Alt	Geschl	Lage d. Tasche	Antibiot. Prophylaxe	Abnahme x Std. nd Op-Ende	Neomycin-Kontrolle Klar	Neomycin-Kontrolle Trub	Sekret-Verdünnung Klar	Sekret-Verdünnung Trub	Neomycinbasenkonzentration I Phase	Neomycinbasenkonzentration II Phase
M L	76	♂	re. Schulter	Nebacetin+Binotal	6	3,125 µg	1,563 µg	1 : 32	1 : 48	50 - 150 µg	5250 µg
"	"	"	"	"	14	" "	" "	1 : 3	1 : 4	469 - 1250 "	612 "
"	"	"	"	"	25	" "	" "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	454 "
"	"	"	"	"	37	" "	" "	—	1 : 2	0 - 625 "	260 "
"	"	"	"	"	49	" "	" "	—	1 : 2	0 - 625 "	264 "
"	"	"	"	"	86	" "	" "	—	1 : 2	0 - 625 "	? "
"	"	"	li. Bauch	Nebacetin+Binotal	6	" "	" "	1 : 96	1 : 128	150 - 400 "	228 "
"	"	"	"	"	14	" "	" "	1 : 4	1 : 6	625 - 1875 "	1218 "
"	"	"	"	"	25	" "	" "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	472 "
"	"	"	"	"	60	" "	" "	—	1 : 2	0 - 625 "	262 "
"	"	"	re. Schulter	Nebacetin+Binotal	14	" "	" "	1 : 48	1 : 64	75 - 200 "	105 "
"	"	"	"	"	22	" "	" "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	514 "
"	"	"	"	"	33	" "	" "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	432 "
"	"	"	"	"	45	" "	" "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	390 "
F C	57	♀	re. Bauch	Nebacetin+Binotal	7	1,563 "	0,781 "	1 128	1 192	100 - 300 "	203 "
"	"	"	"	"	31	" "	" "	1 : 2	1 : 3	156 - 469 "	278 "
"	"	"	"	"	49	3,125 "	1,563 "	—	1 : 2	0 - 625 "	262 "
F F	64	♀	re. Bauch	Nebacetin+Binotal	11 1/2	" "	" "	1 32	1 48	50 - 150 "	6830 "
"	"	"	"	"	24	" "	" "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	454 "
"	"	"	"	"	36	" "	" "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	364 "
"	"	"	"	"	48	" "	" "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	340 "
S F	67	♂	re. Schulter	Binotal	7	1,563 "	0,781 "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	186 "
"	"	"	"	"	31	" "	" "	1 : 2	1 : 3	313 - 938 "	185 "
"	"	"	re. Schulter	Binotal	11	" "	" "	—	1 : 2	0 - 313 "	0 "
"	"	"	"	"	35	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
F A	79	♀	re. Schulter	Binotal	8	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
"	"	"	"	"	14	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
L J	65	♂	re. Schulter	Binotal	7	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
"	"	"	"	"	31	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
G G	69	♂	re. Schulter	Binotal	18	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
"	"	"	"	"	28	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
S H	73	♂	re. Schulter	Binotal	7	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
"	"	"	"	"	31	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
L R	65	♂	re. Schulter	——	10	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
"	"	"	"	——	24	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
L P	63	♂	re. Schulter	——	19	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
"	"	"	"	——	29	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
G O	77	♂	re. Schulter	——	14	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "
"	"	"	"	——	24	" "	" "	—	1 : 2	" "	" "

Tabelle (Teil II): Persönliche Daten, Operationssitus, antibiotische Prophylaxe und Neomycinbasenkonzentrationen im Wundsekret zu verschiedenen Zeitpunkten nach Einbringen von Nebacetinpuder in die Schrittmachertasche.

Die unterschiedlichen Zeitintervalle vom Operationsende bis zur ersten Entnahme und zwischen den einzelnen Entnahmen erklären sich aus den unterschiedlichen Tageszeiten, zu denen die Operationen durchgeführt wurden und aus

der Tatsache, daß zum vorgesehenen Entnahmezeitpunkt oft nicht genügend Sekret abgeflossen war.

In Abb. 2 ist das Verhalten der Neomycinbasenkonzentrationen für die Patienten graphisch dargestellt, die lokal mit Nebacetinpuder und z u s ä t z l i c h intravenös mit Ampicillin behandelt worden waren. Die Zeit ist auf der Abszisse linear, die Neomycinbasenkonzentration auf der Ordinate logarithmisch angegeben.
Die Kurvenpunkte sind jeweils in die Mitte zwischen zwei Abnahmepunkte, bzw. in die Mitte zwischen Operationsende und ersten Abnahmezeitpunkt gelegt. Dabei gingen wir von der Überlegung aus, daß die Sekretmenge zum Abnahmezeitpunkt zusammengesetzt war aus Flüßigkeit mit höherer Neomycinbasenkonzentration zu Beginn der Sammelperiode und aus Flüßigkeit mit niedrigerer Konzentration am Ende der Sammelperiode; insgesamt enthielt die Sekretprobe also ein Gemisch mit mittlerer Konzentration, wie sie etwa in der Mitte der Sammelperiode vorgelegen haben dürfte.

In der Kontrollgruppe ohne lokale antibiotische Prophylaxe wurde lediglich bei einem von 5 Patienten, die Ampicillin intravenös erhalten hatten, ein sehr niedriger Wirkstoffspiegel im Wundsekret gegenüber dem Teststamm Klebsiella pneumoniae PC I/6o2 festgestellt; die Hemmwirkung entsprach hier der einer Neomycinbasenkonzentration von 1,86 bzw. 1,85 µg/ml (s. Tabelle, Pat. S.F.). Bei 4 Patienten ohne lokale und ohne intravenöse Chemoprophylaxe war in keinem Fall eine Hemmung des Bakterienwachstums festzustellen.

Auf eine graphische Darstellung der Neomycinbasenkonzentrationen im Wundsekret wurde für die Kontrollgruppe verzichtet.

Aus der Tabelle und den beiden Abbildungen geht hervor, daß bei der ersten Sekretabnahme 1 1/2 - 14 Stunden nach Operationsende im Wundsekret Neomycinbasenkonzentrationen von 52 - 492 /ug/ml gefunden wurden.

Extrapoliert man in den Abbildungen den Konzentrationsabfall vom 1. zum 2. Kurvenpunkt zurück auf den Zeitpunkt des Operationsendes, erhält man Anfangskonzentrationen zwischen 2oo und mehreren Tausend /ug Neomycinbase/ml.

Bei 14 Sekretproben, die 24 - 36 Stunden nach Nebacetinpuderapplikation abgenommen wurden, war nur in einem Fall keine antibakteriell wirksame Neomycinbasenkonzentration nachweisbar.

Bei 9 der 15 Patienten mit lokaler Chemoprophylaxe lag die Drainage 2 Tage oder länger. 48 Stunden nach Operationsende bzw. bei der ersten Sekretabnahme nach Ende dieses Zeitraums lag die Neomycinbasenkonzentration in 8 Fällen über 2 /ug/ml.

Die zusätzliche intravenöse Ampicillinprophylaxe hatte offenbar k e i n e n erkennbaren Einfluß auf den antibakteriellen Wirkstoffspiegel des Wundsekrets gegenüber dem Testbakterium.
Bei der Gruppe von 6 Patienten, die ausschließlich Nebace-

tinpuder erhalten hatten, war die Bakterienwachstumshemmung in der ersten Sekretprobe nach Operationsende im Durchschnitt stärker (Abb. 3), als bei der Gruppe von 9 Patienten, denen zusätzlich Ampicillin gegeben worden war (Abb. 2).

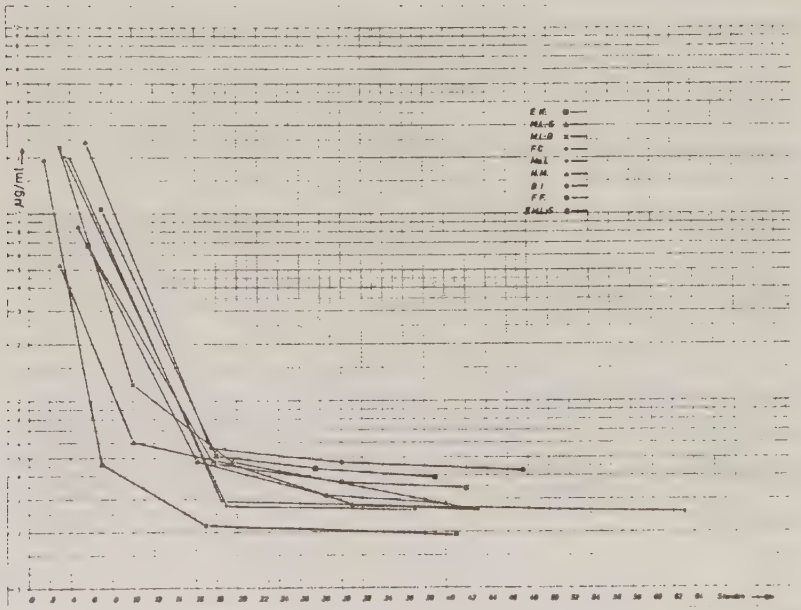

Abb. 2: Neomycinbasenkonzentrationen im Wundsekret der Schrittmachertaschen bei Patienten, die mit Nebacetinpuder lokal und mit Ampicillin intravenös prophylaktisch behandelt wurden.

Abb. 3 zeigt in gleicher Weise den Verlauf der lokalen Neomycinbasenkonzentration für die Patienten, die a u s s c h l i e ß l i c h lokal Nebacetinpuder erhalten hatten.

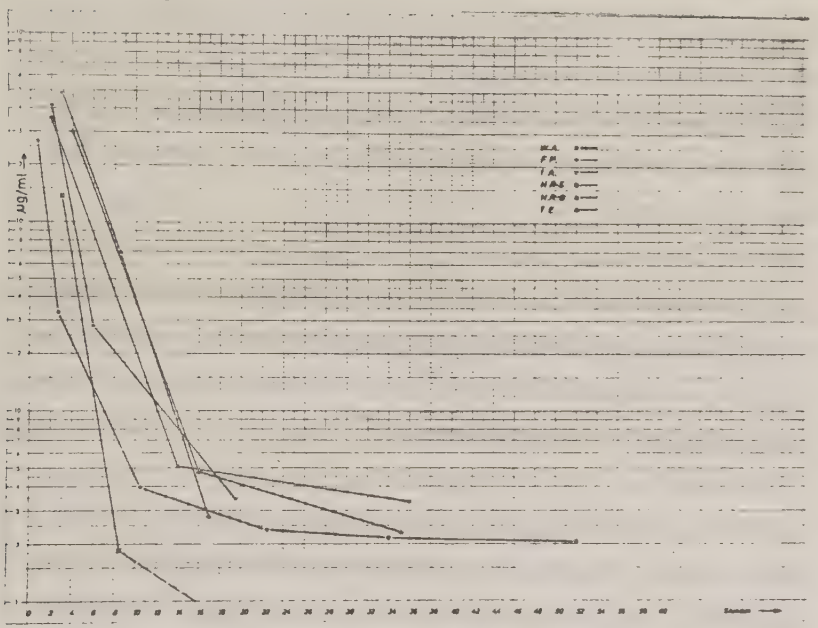

Abb. 3: Neomycinbasenkonzentrationen im Wundsekret der Schrittmachertaschen bei Patienten, die ausschließlich lokal mit Nebacetinpuder prophylaktisch behandelt wurden.

5. Diskussion.

Bei 15 Patienten, denen nach Einbau eines Herzschrittmacheraggregats jeweils etwa 2 g Nebacetinpuder in die praefasciale Tasche eingefüllt worden war, lag in jedem Fall in der ersten Wundsekretprobe 1 1/2 - 14 Stunden nach Operationsende eine antibakteriell wirksame Neomycinbasenkonzentration zwischen 52 und 492 µg/ml vor. Bei Extrapolation auf den Zeitpunkt der Pudereinbringung erhält man bei Operationsende Konzentrationen zwischen 2oo und mehreren Tausend µg/ml.

Die große Streubreite erklärt sich aus den unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten, den verschiedenen Taschengrössen und dem unterschiedlichen Ausmaß der postoperativen Sickerblutung bzw. der Sekretio.

Auffällige Unterschiede der Neomycinbasenkonzentration im Wundsekret im Zusammenhang mit Alter oder Geschlecht der Patienten, der topographischen Lage der Tasche oder der Art der Operation (Ersteinbau, Aggregatwechsel) konnten wir nicht erkennen.

In allen Fällen war unmittelbar nach der Operation und bei den meisten Patienten noch während des ersten postoperativen Tages lokal ein bakterizider Neomycinspiegel anzunehmen, wenn man die zuverlässige Empfindlichkeitsgrenze in Übereinstimmung mit den Antibiotika der gleichen Gruppe bei 15 µg/ml annimmt (WALTER, HEILMEYER u.a. 1969, S. 413).

Eine Bestimmung der lokalen Bacitracinkonzentration war uns nicht möglich. Da Bacitracin ebenso wie Neomycin gut wasserlöslich ist, kann angenommen werden, daß sich beide Antibiotika gleichmäßig aus dem Puder im Wundsekret auflösen. Nach den Ergebnissen der Neomycinbestimmung liegt die Vermutung nahe, daß die Anfangskonzentrationen des Bacitracins bei mindestens 15 E/ml und damit ebenfalls im bakteriziden Bereich liegen dürften; dessen untere Grenze wird mit o,1 - 2,o E/ml angenommen (WALTER, HEILMEYER u.a. 1969, S. 385).

Bei dieser Schätzung gingen wir davon aus, daß mit 2 g Nebacetinpuder 6,6 mg Neomycinbase eingebracht wurden, die im Wundsekret Konzentrationen von mindestens 2oo µg/ml zur Folge hatten; das ergibt einen Verdünnungsfaktor von 33. Nimmt man die gleiche Verdünnung für die gleichzeitig applizierten 5oo E Bacitracin an, errechnet sich eine Konzentration von 15 E/ml.

Der Wirkungsbereich von N e o m y c i n umfaßt vor allem gramnegative Stäbchen und Kokken, wobei allerdings Proteus vulgaris und Pseudomonas aeruginosa teilweise resistent sind. Unter den grampositiven Keimen sind vor allem coagulasepositive Staphylokokken empfindlich (LEGLER 1964, HEGEMANN 1963), die bei Sekundärheilungen in der Implantationschirurgie eine große Rolle spielen.

B a c i t r a c i n ist vor allem wirksam gegen grampositive Keime - auch gegen Clostridien - und gegen gramnegative Kokken (WALTER, HEILMEYER u.a. 1969, S. 385).

Somit ergänzen sich im Nebacetin die Wirkungsbereiche von Neomycin und Bacitracin und geben zusammen ein weit gespanntes Spektrum. Teilweise wirken die Komponenten synergistisch (HEIN 1954).

Bei N e o m y c i n erfolgt die Ausbildung resistenter Stämme relativ langsam. Kreuzresistenzen sind nur gegenüber Kanamycin, Paromomycin, Streptomycin und Viomycin zu

erwarten (WALTER, HEILMEYER u.a. 1969, S. 398 - 4oo). Bei B a c i t r a c i n kommt es nur sehr verzögert zu Resistenzsteigerungen (WALTER, HEILMEYER u.a. 1969, S. 385). Kreuzresistenzen gegenüber anderen Antibiotika sind nicht bekannt (WALTER, HEILMEYER u.a. 1969, S. 386).

Durch Körperflüßigkeiten werden weder Neomycin noch Bacitracin in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigt (WALTER, HEILMEYER u.a. 1969, S. 413, 386).

Beim praefascialen Einbau eines Herzschrittmachers wird ein großer Fremdkörper in das Subcutangewebe implantiert. Das erhöhte Infektionsrisiko bringt gerade für solche Patienten besondere Probleme, deren Leben unmittelbar von der Schrittmacherfunktion abhängt: eine Infektion zwingt zur Entfernung des Herzschrittmachers bei gleichzeitigem Einbau eines neuen Aggregats an anderer Stelle. Bei der transvenösen Einbautechnik kann der Schrittmacher jedoch nur vor die Thoraxwand oder die Bauchwand beiderseits gelegt werden. Damit sind insgesamt 4 Möglichkeiten gegeben. Käme es bei einem Patienten im Laufe der Jahre bei mehreren Aggregatwechseln 4 mal zur Infektion, wäre eine weitere Schrittmachertherapie kaum mehr möglich. Unter diesem Aspekt erscheint eine primäre Wundinfektionsprophylaxe durch lokale Applikation von Nebacetinpuder indiziert und sinnvoll, nachdem unsere Untersuchungsergebnisse eine antibakterielle Wirkstoffkonzentration für mehrere Stunden nach Operationsende annehmen lassen.

6. Zusammenfassung.

Unsere Untersuchungen sollten darüber informieren, ob eine lokale Antibiotikaapplikation bei subcutanem Einbau von Herzschrittmachern ausreichende Wirkstoffkonzentrationen am Operationsort und damit eine echte antibakterielle Prophylaxe gewährleistet. An 2o Patienten wurden insgesamt 24 Herzschrittmacher neu implantiert oder gewechselt. In 15 Fällen wurden bei Operationsende etwa 2 g eines Neomycin-Bacitracingemisches auf Pudergrundlage (Nebacetin R - Puder - steril) in die praefasciale Tasche eingebracht. 9 Fälle ohne lokale Antibiotikaapplikation dienten als Kontrolle.

Aus der Neomycinkonzentration des Wundsekrets, das über REDON-Drainagen in Vakuumflaschen aufgefangen und in Intervallen gesammelt wurde, schlossen wir auf die Neomycinkonzentration in der Wundhöhle zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation. Die Neomycinkonzentration im Wundsekret wurde mit einer biologischen Methode bestimmt.

In jedem Fall ließ sich in den ersten Stunden nach Operationsende eine hohe Neomycinkonzentration (5o - 49o µg Neomycinbase/ml) im Wundsekret nachweisen. In den meisten Fällen war noch nach 2 Tagen ein antibakteriell wirksamer Neomycinspiegel von mehr als 2 µg Neomycinbase/ml vorhanden.

Unter der Voraussetzung, daß das gleichzeitig eingebrachte Bacitracin im Wundsekret ebenso verdünnt wird wie das Neomycin, kann man auch für dieses Antibiotikum hohe antibak-

teriell wirksame Konzentrationen in den ersten Stunden nach der Operation annehmen.

Demnach stellt das Einbringen von Nebacetinpuder in subkutane Wundhöhlen beim Herzschrittmachereinbau eine wirksame Prophylaxe gegen primäre Wundinfektionen dar.

7. Literatur.

BRÜHL P., SIMONIS G.
"Probleme der chemotherapeutischen Infektionsprophylaxe in der operativen Chirurgie"
Med. Welt 22 52 - 6o (1971)

CHARDAC W.M., GAGE A.A., FREDERICO A.J., SCHIMERT G., GREATBATCH W.:
"Clinical experience with an implantable pacemaker"
Ann. N. Y. Aced.Sci. 111 1o75 (1964)

FISHER A.J. et al.:
"A blind trial of two aerosol sprays in the exposure treatment of burns"
S. Afr. Med. J. 42 9o3 - 9o5 (1968)

HAAS N.E.:
"Ist eine antibiotische Infektionsprophylaxe bei plastischen Operationen im Gesichtsbereich indiziert ?"
Med. Welt 1oo4 (196o)

HEGEMANN G.:
"Der Wandel der Infektion in der Chirurgie - Klinische Betrachtungen"
Langenbecks Arch. 3o4 3o (1963)

HEIN H.:
"Verfahren zur Bestimmung kleiner Mengen Neomycin"
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 214 259 - 261 (197o).

HEIN H.:
"Bakteriologische Untersuchungen mit Neomycin und Nebacetin"
Arzneimittelforschung 4 282 (1954)

HOFFMANN E.:
"Intraperitoneal and extraperitoneal Neomycin as a topical and irrigating agent"
Am. Surg. 25 17o - 173 (1959)

LAGERGREN H., JOHANSSON L.:
"Intracardiac stimulation for complete heart block"
Acta Chir. Scand. 125 562 - 566 (1963)

LAGERGREN H., JOHANSSON L., SCHÜLLER H., KUGELBERG J., BOIS G., ALESTIG K., LINDER E., BORST H.G., SCHAUDIG A., BIEBEL O., HARMS H., RODEWALD G., SCHEPPOKAT K.D.:
"3o5 cases of permanent intravenous pacemaker treatment for Adam-Stokes syndrom"
Surgery 59 494 (1966)

LAHNINGER J., SALEM G.:
"Erfahrungen mit dem Kieler Knochenspan"
Chirurg 35 495 (1964)

LEGLER F.:
"Die Entwicklung der Staphylokokken-Empfindlichkeit gegen Antibiotika in den Jahren 1959 - 1963"
Arzneimittelforschung 14 1361 (1964)

LÜDEKE H.:
"Bauchfellverwachsungen"
Med. Klinik 56 52o (1961)

NEIS G.:
"Operative Nasenkorrekturen bei Deformitäten durch Substanzverlust"
Aesthetische Medizin 12 351 (1963)

PULASKI E.J.:
"Antibiotics and chemotherapy in surgery"
Progr. in Surg. 1 93 - 119 (1961)

REGENSBURGER D.:
"Diskussionsbeitrag zu SELING und SYKOSCH"
Thoraxchirurg. 18 339 (197o)

REISS R., HEIN H.:
"Trübungsmessungen in der Mikrobiologie mit Hilfe des Elko II"
Zbl. Bakt. I. Abtg. Orig. 174 137 - 151 (1958)

SCHAUDIG A.:
"Diskussionsbeitrag zu SELING und SYKOSCH"
Thoraxchirurg. 18 34o - 342 (197o)

SELING A., SYKOSCH H.J.:
"Pacemaker und Infektion"
Thoraxchirurg. 18 336 - 345 (197o)

TAYLOR G.W.:
"Preventive use of antibiotics in surgery"
Brit. Med. Bull. 16 51 (1960)

USP XVI:
864 (1960)

WALTER A.M., HEILMEYER L., OTTEN H., PLEMPEL L.:
"Anitbiotika-Fibel"
3. Auflage Thieme-Verlag Stuttgart 871 (1969)

Lebenslauf.

Als Sohn meines Vaters Fachreddin Makkinejad, Beamter der National-Bank Iran, und seiner Ehefrau Nosrat wurde ich am 3o.6.1943 in Teheran geboren.

Ich besuchte in Kermanschah, Rascht (Provinzhauptstädte von Kurdistan und Gilan) und Teheran die Volksschule. Mein Abitur bestand ich im Jahre 1961 in der Albors-Oberschule in Teheran.

Ich studierte an der Universität des Saarlandes Medizin und bestand die Ärztliche Prüfung am 16. Dezember 197o in Homburg /Saar.

Die Medizinalassistenzzeit beendete ich am 24.1.1972 in der Klinik Quierschied und bin zur Zeit auf der Kinderstation der chirurgischen Abteilung dieser Klinik tätig.

Herrn Prof. Dr. G. HARBAUER danke ich für die Überlassung des Themas, für seine stetige und intensive Betreuung und für die Bereitstellung der Laborräume und Geräte.

Herrn Prof. Dr. P. BRÜHL gilt mein Dank für seine Beratung in methodischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. L. BETTE und den Mitarbeitern des Institutes für Cardiologie danke ich für ihre Unterstützung bei der Gewinnung des Untersuchungsgutes.

Herrn Prof. Dr. H. HEIN (Firma BYK GULDEN /Konstanz) bin ich für die Einweisung in die speziellen Untersuchungsmethoden zu Dank verpflichtet.